

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

No

609

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul GRANGE

Né le 19 juin 1909, à Khenchela, Département de Constantine
Diplômé de l'Institut colonial et de l'École de Malarialogie

RAPPORTS

DE LA

LÈPRE DE L'HOMME

ET DE LA

LÈPRE DU RAT

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

672

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul GRANGE

Né le 19 juin 1909, à Khenchela, Département de Constantine
Diplômé de l'Institut colonial et de l'École de Malarialogie

RAPPORTS

DE LA

LÈPRE DE L'HOMME

ET DE LA

LÈPRE DU RAT

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie .
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
AUBERTIN Clinique médicale.
BRULÉ Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
HARVIER..... Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.
LE LORIER Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
BASSET Clinique chirurgicale.
CADENAT..... Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT Clinique chirurgicale.
MOURE Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

FREY	Éducation physique
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

*En témoignage de ma grande reconnaissance
pour tout ce qu'elle a fait pour moi.*

A MA FEMME

A MA SOEUR ET A MES FRÈRES

A CHACUN DES MIENS

A M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui a bien voulu me donner le sujet de
cette thèse et me faire l'honneur de la pré-
sider.*

*En témoignage de ma respectueuse gra-
titude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

RAPPORTS

DE LA LÈPRE DE L'HOMME
ET DE LA LÈPRE DU RAT

Introduction.

« Maladie exclusivement humaine, sans attache au sol, la lèpre suit l'homme dans toutes ses migrations, bien différente par ses allures et sa mobilité du paludisme, maladie tellurique... Marchant dans l'ombre de l'homme, la lèpre se déplace avec lui. Ses arrêts, ses retours offensifs sont commandés par les grands faits politiques et économiques qui déplacent les centres de l'activité humaine » (Jeanselme).

« Lorsque sur un vêtement, il y aura une plaie de lèpre, sur un vêtement de lin ou sur un vêtement de laine... si la plaie est verdâtre ou rougeâtre sur le vêtement, c'est une plaie de lèpre » (*Lévitique*, XIII).

« Si la plaie qui est aux murs de la maison présente des cavités verdâtres ou rougeâtres, le prêtre sortira de la maison, et il fera fermer la maison pour sept jours » (*Lévitique*, XIV).

Selon la tradition biblique tout était susceptible de contracter la lèpre. Il n'était pas jusqu'à l'efflorescence de salpêtre ou la moisissure sur les murs vieillis et

humides qui n'étaient considérées comme marques de lèpre.

Entre ces deux assertions si opposées et si exclusives, n'est-il point de place pour une opinion intermédiaire ?

La lèpre serait-elle spécifique à l'homme, et la lèpre du rat une maladie toute différente, ou bien la lèpre murine ne serait-elle pas une variété de lèpre humaine adaptée au rat ?

Historique.

Si actuellement, il ne vient à l'idée de personne d'accuser le bacille lépreux dans le développement des moisissures qui recouvrent les murs humides, il n'en reste pas moins que durant ces cinquantes dernières années, différents auteurs essayèrent de retrouver chez les animaux l'équivalent de la lèpre humaine.

On rappellera donc brièvement, avant d'entreprendre l'étude de la lèpre du rat, les maladies observées chez divers animaux qui ont quelques traits communs avec la lèpre. On décèle dans les lésions provoquées par ces affections un bacille acido-résistant ; elles furent pour certains identifiées à la lèpre. On sait aujourd'hui qu'elles n'ont rien à voir avec la lèpre ; le bacille acido-résistant étant très répandu dans la nature.

En 1889 un léprologue anglais, Hutchinson, crut pouvoir rattacher l'étiologie de la lèpre à une origine pisciaire. Ayant remarqué la fréquence plus grande de la lèpre parmi les populations riveraines de la mer et des fleuves, il soutint que les germes de la maladie étaient transmis par les poissons.

Cette théorie trouva un défenseur en Sticker.

Après avoir vainement cherché le bacille de la

lèpre dans les poissons vendus au marché de Bombay, il releva à Bergen, où la lèpre est endémique sur un grand nombre de poissons, des lésions oculaires, en particulier cornéennes, de nombreuses ulcérations de la peau et des muqueuses nasale et pharyngée. Dans toutes ces lésions il découvrit la présence de bacilles plus ou moins acido-résistants. De ces faits, il paraissait tout prêt à admettre que les bacilles de Hansen pussent emprunter une pareille voie de dissémination.

Les recherches de Charles Nicolle, Conte et Catouillard en 1899 dans les eaux de Tunis ont été négatives. Ces auteurs n'ont jamais vu chez les poissons de cette contrée de bacilles acido-résistants qu'on pût confondre avec le bacille de Hansen.

L'hypothèse de Hutchinson est en outre en défaut avec la distribution géographique des centres lépreux. Il est des populations lépreuses qui ne vivent ni au bord de la mer, ni dans le voisinage des fleuves où l'alimentation en poisson est presque inconnue. D'autre part, on ne s'expliquerait pas l'activité toute puissante des léproseries pour faire diminuer la lèpre dans les régions maritimes.

On a décrit sous le nom de lèpre des poules, lèpre du canard des maladies infectieuses qui n'ont rien de commun avec la lèpre humaine.

Sibley en 1890 a signalé sur quelques oiseaux des altérations de la rate tout à fait comparables à celles qu'on observe dans la rate de l'homme lépreux. Les bacilles acido-résistants y sont tellement nombreux

qu'ils étouffent les tissus ambiants sans provoquer d'inflammation. Ils siègent dans les espaces lymphatiques et se disséminent au cours de l'évolution chronique dans les autres viscères. Les lésions qu'ils provoquent ressemblent beaucoup à celles de la lèpre humaine. Les localisations sont nombreuses et intéressent particulièrement les viscères et la peau.

La maladie du bœuf connue sous divers noms : enteritis chronica, paratuberculose, etc..., offre une grande similitude avec la lèpre de l'homme.

Causée par des bacilles acido-résistants analogues aux bacilles de la tuberculose, cette infection se manifeste par une diarrhée chronique, rebelle, incoercible, qui peut se prolonger au delà d'une année et se terminer par la mort. Cette diarrhée chronique a pour substratum anatomique des lésions qui siègent à l'intestin grêle en particulier et aux ganglions mésentériques. L'examen microscopique permet de se rendre compte que la muqueuse et parfois aussi la sous-muqueuse sont intéressées. Les bacilles plus courts et plus épais que ceux de la tuberculose, et souvent granuleux, restent cantonnés dans ces régions et aux ganglions lymphatiques correspondants, sans se disséminer dans les autres organes ; les bacilles sont le plus souvent intra-cellulaires, rarement isolés, formant en général des amas plus ou moins volumineux. On a pu obtenir des cultures pures de cet agent pathogène. Il y a lieu de noter que leur croissance est très lente ; l'inoculation au bœuf et au veau a été réussie.

Tous ces bacilles hébergés par ces différents animaux appartiennent à la grande famille des acido-résistants mais n'ont que de lointains rapports avec le bacille de Hansen.

Il en va différemment avec la lèpre des rats. Le premier, G. Dean signala l'existence de cette maladie à Londres ; mais c'est à Stéfansky que l'on doit la description exacte de cette affection.

Stéfansky, médecin d'Odessa, chargé de la prophylaxie de la peste et obligé de ce fait d'examiner un grand nombre de murins, découvrit en 1903 chez le rat d'égout une affection nouvelle, due à un bacille acido-résistant qui s'était multiplié abondamment dans les ganglions et sous la peau de ces animaux. A cette période, il constatait cette infection murine sur 4 à 5 % des rats d'égout (*mus decumanus*, norvegicus).

Par la suite, cette maladie fut signalée successivement à Berlin par Lydia Rabinowitch, confirmée à nouveau en Angleterre par G. Dean. Tidswell Frank et J. R. Bull en Australie, Mezincescu et Alexandrescu en Roumanie, Kitasato au Japon, Lebœuf en Nouvelle-Calédonie la rencontrèrent chez les rats de leur pays respectif.

Marchoux sur 1296 rats d'égout examinés à Paris l'a observée 65 fois, c'est-à-dire dans la proportion de 5 %. Cet expérimentateur sur des lots de rats capturés dans des clos d'équarrissage et aux abattoirs, a révélé des pourcentages plus forts (14, 15 et jusqu'à 45 %).

Tous les animaux porteurs de bacilles étaient des rats d'égout ou surmulots. La maladie spontanée n'apparaît qu'à titre tout à fait exceptionnel chez les rats d'autre espèce.

Cependant Dujardin-Beaumetz l'a décrite sur un rat blanc très fortement atteint ; ce rat provenait d'ailleurs des égouts parisiens où les albinos ne sont pas rares. Marchoux fait en outre remarquer que les rats blancs n'étant qu'une variété de surmulots, la contamination de cet animal n'est pas surprenante.

Comparaison de la lèpre humaine et de la lèpre murine.

La lèpre murine affecte deux types cliniques, l'un purement ganglionnaire, l'autre musculo-cutané, celui-ci n'étant qu'un stade avancé du premier.

La forme ganglionnaire, de beaucoup la plus fréquente ne se manifeste extérieurement par aucun autre signe que des adénopathies axillaires ou inguinales.

Quand les groupes splanchniques sont seuls intéressés, la maladie n'est reconnue qu'à l'autopsie.

Les ganglions sont généralement augmentés de volume, de consistance dure et blanchâtre à la coupe. Ils peuvent atteindre des proportions considérables; mais le fait d'être petits ne permet pas d'éliminer l'étiologie lépreuse, et inversement des ganglions volumineux ne sont pas toujours provoqués par le bacille de la lèpre murine. Tous les groupes ganglionnaires peuvent être intéressés ou seulement quelques-uns.

La forme musculo-cutanée est plus rare. Il résulte des recherches de Marchoux que seulement 0,60 % des rats parmi la population des égouts de Paris présentent une infection générale musculo-cutanée.

Les animaux profondément cachectiques se meuvent avec difficulté et peuvent parfois être pris à la main. Leur robe est parsemée de mouchetures et de plaques alopéciques plus ou moins étendues. La peau est épaissie, bosselée et noueuse ; elle adhère aux tissus sous-jacents. Sur quelques individus, on remarque de vrais nodules pouvant atteindre les dimensions d'une noisette ou d'un œuf de pigeon, mais qui en général sont plus étalés que dans la lèpre humaine.

Ces tubercules sont surtout localisés à la tête, la face externe des membres et aux flancs. Ils n'ont aucune tendance à la suppuration. Ces infiltrations peuvent être cependant ulcérées. En d'autres endroits, le tégument souvent altéré est le siège d'ulcères persistants. Quand ils se produisent à l'extrémité des pattes, ces ulcères peuvent entraîner la perte d'un ou plusieurs doigts ; ils sont des portes d'entrée à l'infection et expliquent les septicémies diverses qui emportent l'animal.

Les muqueuses ne sont pas indemnes ; on trouve des infiltrats de la pituitaire et de la muqueuse buccale. Quelques rats deviennent aveugles.

Pour apprécier approximativement l'étendue et l'importance des lésions cutanées, il faut dépouiller le rat malade et examiner la peau par transparence.

Dans tous les cas observés par Marchoux, la maladie prédominait sur la moitié postérieure du corps.

« L'infection, dans ces derniers cas, semblait toujours avoir pour point de départ le groupe ganglion-

naire inguinal, s'être étendue de proche en proche vers la ligne blanche et surtout vers les flancs. Elle avait amené la formation d'une sorte de plastron de tissu néoformé se terminant symétriquement en pointes dirigées vers la partie antérieure du corps ».

Dans les organes profonds, on n'observe pas de lésions macroscopiques bien marquées. On a décrit de petites nodosités blanchâtres sur le feuillet pariétal du péritoine et du péricarde.

G. Dean a vu une petite zone de nécrose dans le foie. L'inoculation, très facile, a permis de se rendre compte que cette affection suit une marche essentiellement chronique et qu'il faut des années pour qu'elle devienne cliniquement appréciable.

De si grandes analogies cliniques de cette maladie avec la lèpre humaine aussi bien dans ses manifestations cutanées, muqueuses et nerveuses que dans son évolution frappèrent les auteurs qui cherchèrent à surprendre d'autres ressemblances tant bactériologiques qu'histologiques.

C'est surtout à Marchoux qu'on est redevable des données qui vont suivre.

Le bacille de Hansen et le bacille de la lèpre du rat possèdent de nombreux caractères communs. Un frottis de pulpe ganglionnaire, un raclage de la peau au voisinage d'un nodule ou d'un ulcère renferment une quantité énorme de germes libres ou intra-cellulaires.

Ces bacilles résistent à la décoloration par les acides et gardent fortement la couleur rouge. Par le

nombre des éléments qui s'amassent dans les tissus, le bacille de Stéfansky se rapproche du bacille de Hansen. Il s'en distingue par ses caractères de groupement. Contrairement au bacille de Hansen, le bacille de la lèpre du rat est disposé sans ordre dans le protoplasme cellulaire ; il n'affecte pas la forme en globie, en paquets de cigares, sans doute parce qu'il n'est pas entouré d'une gangue glaireuse. « Ce caractère distinctif n'a peut-être pas, il est vrai, fait remarquer Marchoux, une très grande valeur, car il est impossible actuellement de décider si cette sécrétion glaireuse, cette glée est d'origine microbienne ou provient de la cellule qui limite ainsi l'envahissement parasitaire ».

En général, les éléments mesurent 3 à 5 μ de longueur sur 0,5 μ de largeur ; mais ces dimensions ne sont pas constantes. Il est fréquent de rencontrer des germes plus longs, plus ou moins incurvés, et souvent terminés à une extrémité par un renflement en bouton. Parfois le bacille de la lèpre du rat comme le bacille de Hansen devient granuleux et prend cette disposition en chaînette, en coccothrix de Unna.

L'un et l'autre ne semblent pas pouvoir vivre en saprophytes dans les milieux extérieurs.

Jusqu'ici on n'est pas parvenu à obtenir des cultures indéniables de ces deux bacilles.

Faut-il rappeler les nombreuses tentatives de culture du bacille de Hansen ? La multiplication du bacille aux dépens du tissu humain lépreux a été maintes fois constatée, mais il est difficile de dire si

on a pu obtenir une culture susceptible d'être repiquée de tube en tube.

Jusqu'à ces dernières années, les auteurs n'ont réussi que des ébauches de cultures. Ils ont obtenu le développement du bacille de Hansen dans des fragments de léprome déposés sur divers milieux, mais la multiplication des germes s'est arrêtée aux limites du fragment et ne s'est jamais étendue à la surface du milieu artificiel.

Neisser introduisit une particule de tissu lépreux dans un œuf de poule et constata que les germes acido-résistants s'étaient multipliés au point de doubler de volume ; mais il ne put obtenir une régénération de cette culture.

De même Bezançon, Griffon et Leredde, Emile Weil, Ch. Nicolle sur différents milieux de culture en ensemençant soit des fragments de léprome, soit du liquide de broyage de lépromes jeunes ont obtenu des colonies entièrement formées de bacilles acido-résistants, mais toutes les tentatives pour obtenir une deuxième génération ont échoué.

Ce n'est que dans ces toutes dernières années que des auteurs de pays différents, semblent avoir réussi la culture, les uns du bacille de Hansen, les autres du bacille de Stéfansky. Ces recherches demandent cependant à être contrôlées.

Pour expliquer les variantes morphologiques de l'agent pathogène de la lèpre, beaucoup de léprologues ont émis l'hypothèse que le bacille découvert par Hansen pourrait bien n'être que l'un des stades

du cycle évolutif du micro-organisme spécifique. La découverte de l'ultra-virus tuberculeux a remis en faveur cette hypothèse qui paraît d'autant plus justifiée que le bacille de la lèpre offre les plus grandes ressemblances avec celui de la tuberculose.

Vaudremer, Sézary, Mlle C. Brun appliquèrent au bacille de Hansen, la méthode de culture du bacille de Koch. Certaines souches de bacilles de Koch, immergées dans des cultures filtrées d'*Aspergillus fumigatus* peuvent acquérir la propriété de pousser rapidement sur gélose et perdre leur acido-résistance. La phase d'acido-résistance n'est obtenue qu'après une série de mutations (formes pseudo-méningococcique, mycélienne, bacillaire cyanophile et granuleuse, bacillaire sporulée, enfin acido-résistante) qui demandent pour s'accomplir dix à vingt-quatre mois. La forme acido-résistante obtenue persiste à la condition expresse de continuer la culture du germe en bouillon de pomme de terre glycérimé avec support inerte. Un fragment de rate lépreuse broyé au mortier et mis en liquide aspergillaire est filtré sur bougie L³. Les ensemencements du liquide filtré en divers milieux sont restés apparemment stériles pendant neuf mois.

Apparurent alors en bouillon de pomme de terre simple des formes pseudo-méningococciques Gram positifs, qui, repiquées, donnèrent dans le bouillon glycérimé des milieux sur pomme de terre des bacilles cyanophiles fins et grêles, et en bouillon glycérimé avec support inerte des germes acido-résistants.

De leur côté, Ota et Sato ont cultivé le sang de nombreux lépreux. Ils ont vu se développer des cultures de neuf souches différentes de bacilles acido-résistants non tuberculeux.

D'après la couleur de leurs colonies ces bacilles peuvent être divisés en deux types : les uns sont blancs ou blanc brunâtre, les auteurs les désignent sous le nom de *Mycobacterium album*, les autres sont jaune ocre ou orange et ils les appellent *Mycobacterium aurantiacum*.

Les cultures filles étaient très vivaces et se développaient en quelques jours.

« Nous avons la ferme conviction, disent-ils, que notre *Mycobacterium aurantiacum* n'est autre que *Mycobacterium leprae* var. *aurantiacum* et notre *Mycobacterium album* le *Mycobacterium leprae* var. *album* ».

En partant d'ailleurs du lépromme, ils ont pu isoler une souche orangée du même type que celle qu'ils avaient déjà obtenue ; mais les colonies ne se développèrent que sur deux tubes, 35 autres tubes demeurant stériles.

Cantacuzène et S. Longhin confirmèrent l'existence d'un ultra-virus chez le bacille de la lèpre humaine. Un lépromme excisé aseptiquement est broyé et émulsionné dans 50 cmc. d'eau physiologique, puis filtré sur bougie L³. Deux centimètres cubes du produit de filtration sont injectés dans le péritoine de rats blancs. Des 6 rats inoculés 3 succombent au bout de vingt-quatre heures. Un, sacrifié le quatorzième jour, présen-

tait un épiploon épaissi. Deux, sacrifiés au bout de deux mois, ont montré sur frottis de l'épiploon des bacilles acido-résistants assez nombreux, irrégulièrement distribués, situés souvent à l'intérieur de grands histiocytes mononucléés. Ces bacilles d'une acido-résistance très prononcée sont ou à l'état isolé ou par groupes de 2. Leurs dimensions et leur aspect sont ceux des bacilles lépreux. Ils se colorent ou de manière homogène ou sous forme de granulations bout à bout.

Les auteurs estiment qu'il s'agit de la forme visible acido-résistante d'un ultra-virus lépreux.

La culture du bacille de Stefansky suscita moins de tentatives. Cependant Masao Oto et Schuzô Asami semblent l'avoir réussie.

Ayant essayé la culture à partir des ganglions prélevés sur de nombreux rats malades, ils ont obtenu 11 souches de bacilles acido-résistants.

Des morceaux de ganglions traités ou non par la solution de $\text{So}^4 \text{H}^2$ à 5 % ont été répartis sur les milieux de Pétroff et portés à l'étuve à 37°.

Les premières colonies ont apparu au bout de cinq à cent-dix jours. Comme les cultures du bacille de Hansen, celles du bacille de Stefansky peuvent être classées d'après la couleur jaune ou orangé. Le caractère acido et alcool-résistant devient de moins en moins net au fur et à mesure des repiquages. Toutes ces cultures soit blanches, soit jaunes, provoquent, quand elles sont inoculées au rat blanc, les mêmes changements que chez les rats spontanément infectés.

Les essais d'inoculation ne furent pas moins nombreux que les tentatives de culture. Pour le bacille de Hansen, tous les animaux de laboratoire furent mis à contribution. On constata la multiplication *in situ* des bacilles en inoculant sous la peau d'un chien des fragments de lépromes, mais cette multiplication ne dépassait pas les limites du nodule d'inoculation et les bacilles dégénéraient avec le temps. Chez le lapin les résultats furent semblables.

Iwanow introduisit un fragment de léprome sous le péritoine d'un cobaye. Les bacilles ne s'y multiplièrent point, mais, persistèrent longtemps et furent constatés huit mois après l'inoculation.

Marchoux et Bourret insérèrent sous la peau de l'oreille d'un chimpanzé un fragment de léprome recueilli aseptiquement. Il se forma un petit nodule au point d'insertion. Les bacilles furent phagocytés par les leucocytes du chimpanzé, mais on n'observa pas de multiplication certaine.

Les inoculations à l'homme ne furent pas plus heureuses.

Danielssen s'est inoculé le bacille de la lèpre et l'a inoculé à neuf de ses élèves. Aucun n'a contracté la lèpre. Au Japon, on s'est servi sans précaution d'enfants lépreux comme porte-vaccin. La vaccination de sujets sains n'aurait jamais entraîné chez eux le développement de la lèpre.

Cependant Arning aux îles Samoa inocule la lèpre à un criminel condamné à mort.

Cet indigène, du nom de Keanu, fut inoculé le

30 septembre 1884 avec du pus d'ulcère lépreux dans une bulle de vésicatoire faite à l'avant-bras droit. De plus, un lépromes fraîchement extrait fut inséré profondément dans les muscles de l'avant-bras gauche. Après quelques phénomènes de réaction locale, toute trace disparut du bras droit. L'avant-bras gauche s'enflamma; il se fit un phlegmon qui guérit au bout de trois mois. Mais trois autres mois plus tard, en mars 1885, Keanu portait au point d'inoculation un nodule dans lequel furent trouvés des bacilles de Hansen. Au mois de novembre 1887, il était officiellement déclaré lépreux et mourait en 1889.

Mais Swift reprit l'enquête d'Arning. Il trouva facilement des lépreux dans l'entourage et même dans la famille de Keanu. La contamination par son entourage n'était donc pas écartée et cette expérience qui avait paru si démonstrative fut vivement attaquée et tout fut remis en question.

De même que pour le bacille de Hansen, les tentatives d'inoculation du bacille de Stéfansky restèrent sans succès tant que l'on s'adressa à d'autres animaux que le rat. Mais si l'on fait des passages de rat à rat, le succès est alors quasi assuré. Le bacille de Stéfansky diffère par ce côté du bacille de la lèpre humaine.

Alors que Stéfansky et Lydia Rabinowitch n'avaient pu transmettre la maladie par inoculation, G. Dean, plus heureux, contamina des rats blancs. Après lui, Mc Coy Alexandrescu et d'autres ont également réussi.

Marchoux constata que loin d'être difficile à communiquer, la lèpre du rat se transmettait avec une rare commodité. L'incubation est longue. L'infection n'est souvent décelable qu'après deux à quatre mois et même parfois après un temps plus considérable encore. La multiplication des germes se fait donc très lentement dans l'organisme des rongeurs infectés.

Il est établi de façon certaine que le rat blanc est aussi sensible que le rat gris à la lèpre murine.

Marchoux est parvenu facilement à communiquer la maladie à des rats gris ou blancs par insertion d'un fragment de tissu virulent dans le tissu cellulaire sous-cutané, par injection sous-cutanée d'une suspension bacillaire.

La souris blanche, moins sensible que le rat, a été cependant infectée. Quand on pratique une inoculation superficielle, les bacilles subissent une involution qui les rendent méconnaissables. Il est curieux de faire remarquer que Marchoux a trouvé des bacilles semblables dans les ganglions inguinaux de rats inoculés avec des bacilles de la lèpre humaine. « Cette observation, note Marchoux, semblerait indiquer que les rats présentent à la lèpre humaine une sensibilité atténuée ».

L'inoculation au rat peut être des plus légères. Marchoux a pu montrer que la simple scarification de l'épiderme suffisait. Il constata de même la possibilité de pénétration des bacilles au travers de la peau fraîchement épilée. Cependant le bacille de Sté

fansky ne franchit pas la barrière épidermique intacte. Huit petits rats âgés de 8 jours, encore glabres, mais avec une cicatrice ombilicale parfaite, ont été largement badigeonnés avec du liquide de broyage ganglionnaire riche en acido-résistants et cela sans résultat.

Il est intéressant de noter que l'infection n'a pu être produite au travers de la pituitaire. G. Dean constatant la présence de germes spécifiques dans le mucus nasal de rats lépreux et appliquant au rat l'hypothèse énoncée par Jeanselme et Laurent, pensa que la pituitaire est une voie d'excrétion bacillaire et une voie naturelle de contamination. Marchoux montra par une expérience que cette voie n'était pas en cause. Il frotta jusqu'à provoquer un léger écoulement de sang la pituitaire à 12 jeunes rats avec du coton imbibé de matériel septique qui avait servi à en infecter 24 autres. Aucun d'eux n'a été trouvé porteur de bacilles ni dans le nez, ni dans les ganglions cervicaux, ni ailleurs.

En étudiant brièvement l'histologie pathologique des deux maladies, maladie de l'homme et maladie du rat, nous nous rendrons encore mieux compte de leurs ressemblances.

Le bacille de la lèpre du rat comme celui de la lèpre humaine est un parasite spécial des cellules mésodermiques, dans lesquelles il se multiplie avec une extraordinaire abondance, paraissant gêner la cellule hôte par encombrement plutôt que l'altérer par une sécrétion toxique. Le protoplasme des cellules aug-

mente de volume pour contenir la culture microbienne protégée par sa coque cireuse ; distendue à l'extrême, la cellule finit par se rompre. Les bacilles mis en liberté sont englobés par les cellules voisines.

Quelques cellules s'unissent entre elles, confondent leur protoplasme et constituent une cellule géante. Au point d'inoculation, les cellules bacillifères gagnent rapidement les ganglions par les voies lymphatiques où elles prolifèrent. Les ganglions hypertrophiés ne présentent aucune tendance à la suppuration.

Les cellules parasitées vont se loger dans les espaces lymphatiques ou dans le tissu conjonctif qu'elles distendent. Par leur développement excessif, elles compriment et infiltrent les organes voisins. Ainsi la glande mammaire est vite atteinte, le tissu conjonctif interlobulaire infiltré de cellules migratrices parasitées s'épaissit et les éléments glandulaires comprimés s'atrophient et disparaissent. Cette atrophie des glandes mammaires ne pourrait-elle pas expliquer le fait suivant rapporté par R. Le Guyon ?

Des rats mâles et femelles furent inoculés avec des lépromes puis croisés. Leurs petits moururent tous sans qu'il fut possible de rencontrer à l'autopsie le moindre bacille acido-résistant. Le Guyon pensa que l'allaitement devait jouer un rôle important dans la mortalité de ces jeunes rats.

Des rats nés de parents lépreux furent dès la naissance mis à nourrir par une mère saine et inverse-

ment des rats nés de parents sains furent donnés à une mère lépreuse. Des 6 petits allaités par la mère saine 5 survécurent. Les 6 petits allaités par la mère lépreuse dont le léprome n'était pas ulcéré moururent tous avant la cinquième semaine.

Il est possible qu'il s'agisse d'une déchéance de l'organisme maternel par troubles du métabolisme ou carence en vitamines, mais il est séduisant de penser aussi à une insuffisance lactée par altération des acini glandulaires. Dans cette expérience l'hérédité ne semble jouer aucun rôle dans la transmission de la lèpre des rats.

Les mêmes phénomènes d'envahissement du tissu conjonctif interfasciculaire, se passent du côté des muscles.

Des nodules circonscrits formés de mononucléaires et d'histiocytes chargés de bacilles, rappelant les lépromes de l'homme, se développent dans le tissu cellulaire sous-cutané. Dans le derme, les cellules infectées enserrent et étouffent les glandes sébacées et les follicules pileux, d'où les plaques d'alopécie disséminées sur la robe des animaux malades.

Si le bacille envahit la cellule de Malpighi, celle-ci résiste peu. Cette destruction de l'épiderme est l'origine des ulcérations observées chez le rat lépreux.

La similitude des lésions anatomiques se poursuit plus loin. Comme chez l'homme, on a trouvé chez le rat des lésions nerveuses. Karenchi a signalé dans la lèpre murine des lésions tout à fait semblables à celles de la lèpre humaine : tuméfaction et altération

segmentaire du cylindre axe. Les cellules parasitées s'infiltrant dans le tissu conjonctif interfasciculaire des nerfs ; elles entraînent une compression et une segmentation des filets nerveux. Remontant vers les racines, les bacilles arrivent à pénétrer jusque dans les centres nerveux où on les retrouve. Ce sont ces cellules migratrices, chargées de leurs parasites, qui sont la cause des lésions trophiques qu'on observe du côté de la peau et des extrémités, des troubles moteurs qui se manifestent du côté des membres.

D'ordinaire, le rat succombe à une affection intercurrente avant que l'infection ait produit des foyers considérables dans les viscères. On peut constater dans certains cas de petits nodules dans le foie, la rate, le rein ou la vessie. Le bacille a été retrouvé dans le testicule aussi bien chez l'homme que chez le rat.

Quand la lèpre débute dans le jeune âge, la glande génitale est atrophiée, les canaux séminaux ont disparu et le testicule est remplacé par une masse conjonctive ; ceci, aussi bien chez l'homme que chez le rat.

Même quand la maladie débute chez l'adulte, la glande génitale est rapidement envahie ; souvent la spermatogénèse est abolie.

Ainsi sur cet animal qu'on peut sacrifier et inoculer facilement, il devient commode de rechercher comment se transmet la maladie. Bien plus, des épreuves d'inoculation au rat on a vu que l'infection après avoir atteint le ganglion s'y localise souvent et que

la lèpre évolue ensuite insidieusement ; elle est ganglionnaire, latente ; apparemment indemnes, les animaux ne peuvent être reconnus lépreux qu'à l'autopsie. Il ne faut pas oublier que 5 % des rats vivant dans les égouts de Paris en sont porteurs. Ces formes latentes peuvent persister jusqu'à la mort sans changer de caractère et même guérir spontanément.

Ne retrouve-t-on pas l'équivalent chez l'homme ?

Dès 1912, Marchoux, frappé par les nombreuses analogies qu'offraient la maladie de l'homme et celle du rat, formulait ces hypothèses qui se trouvèrent vérifiées par la suite : infection hansénienne et lèpre ne sont peut-être pas synonymes. La moindre érosion de la peau suffit au bacille de Stefansky pour pénétrer dans l'organisme. Le bacille de Hansen se comporte peut-être de la même façon. La difficulté apparente de contagion de la lèpre ne serait qu'une illusion ; il pourrait y avoir dans les pays à lèpre beaucoup plus de personnes atteintes qu'on ne le suppose, mais chez la plupart, le bacille cantonné dans un coin de l'organisme y sommeillerait longtemps et souvent pendant toute la vie de l'hôte qui l'héberge. Ces lépreux latents deviendront des lépreux avérés quand une cause de déchéance physique aura diminué leur résistance. Ce serait à de longues somnolences des germes qu'il faudrait attribuer ces incubations prolongées si fréquemment citées. Ce serait à la lèpre latente qu'il faudrait faire remonter ces cas erratiques qui surgissent tout à coup dans une région, sans qu'il soit possible d'en établir la filiation.

Or, dès 1912, Lebœuf, Sorel dans les colonies françaises, Ernani Agricola ont cherché et trouvé des bacilles de Hansen dans les ganglions de personnes apparemment saines et vivant au voisinage de lépreux avérés. Chez l'homme comme chez le rat, il y a donc des infections latentes des foyers ganglionnaires qui peuvent rester ignorées plus ou moins longtemps, quelquefois toute la vie du porteur de germe.

Peut-être les conditions d'existence, le confort, l'alimentation suffisante, sont-elles des raisons qui restreignent l'infection. Ne connaît-on pas le rôle de l'association microbienne dans le développement de la forme musculo-cutanée chez le rat ? Marchoux a en effet montré que l'inoculation du virus pur produit chez le rat la forme ganglionnaire, alors que l'adjonction de pyogènes au bacille de la lèpre suffit à provoquer la forme musculo-cutanée.

Est-il besoin, d'autre part, de rappeler l'influence si néfaste de la misère physiologique dans le développement des graves mutilations de la lèpre humaine ?

Il est jusqu'aux moyens de traitement qui semblent apporter une preuve nouvelle de l'analogie des deux maladies. Le rat semble être ainsi l'animal de choix pour les essais de traitement de la lèpre. Dans deux notes successives, Tisseuil a étudié l'action de divers médicaments sur la lèpre du rat ; il a vu que l'iodure de potassium, bon au début, semblait activer l'évolution à une période plus avancée. Le molybdate d'ammoniaque ne ferait que retarder l'évolution des lépromes. Les extraits acétoniques du bacille pro-

duisent d'abord une activation, puis un ralentissement. L'éther méthylique chaulmoogrique favorise le maintien d'un bon état général longtemps prolongé avec retard de l'évolution des lépromes, mais paraît nuisible aux dernières périodes. Il y a donc là de bonnes indications qui se compléteront avec le temps.

Inoculation de la lèpre humaine au rat.

On voit que la lèpre des rats reproduit presque trait pour trait la maladie de l'homme, les analogies se poursuivant tant dans l'évolution de l'infection que dans l'anatomie pathologique.

Devant un tel degré de parenté, il ne devait pas manquer de venir à l'esprit des expérimentateurs d'essayer l'inoculation de l'homme au rat.

C'est à Marchoux que revient le mérite d'y avoir réussi. Marchoux eut l'occasion de suivre un jeune Haïtien âgé de 23 ans, très amaigri, dont les manifestations locales se réduisaient à des taches pigmentées exemptes d'anesthésie. On ne trouvait chez lui aucun tubercule. Les conjonctives restaient saines et les muqueuses apparemment indemnes ; cependant des bacilles acido-résistants finement granuleux étaient décelés dans le mucus nasal et la sérosité des ulcères cutanés.

Par contre, les phénomènes généraux étaient fort prononcés : le sujet présentait de nombreux accès fébriles, parfois subintrants, et des phénomènes intenses de néphrite albumineuse avec œdème. Ce malade mourut d'une pleurésie purulente à streptocoque. Marchoux eut l'occasion de compléter ses

observations à l'autopsie. Il constata des bacilles différents de ceux de Koch et de Hansen.

Dans tous les organes, mais surtout dans la rate, il trouva par frottis, des masses microbiennes disposées en globes sphériques. Les bacilles qui les constituaient étaient très fins, courts, disposés dans tous les sens ; ils étaient alcool et acido-résistants, mais ils étaient rapidement décolorés par le xylène, le toluène, l'éther...

Après action des solvants des cires, le bacille demeurait incolable à nouveau par la fuchsine. « Ce caractère, à lui seul, écrit Marchoux en 1921, suffit à le différencier de ceux de la tuberculose et de la lèpre ».

Ces amas colorés par le Ziehl ressemblaient à une petite masse de poudre rouge, d'où la dénomination de *Mycobactérium pulviforme* que Marchoux propose de lui donner.

Ainsi à cette époque, Marchoux crée un terme pour désigner ce qu'il croit être un nouveau germe. Il n'assimile pas le bacille pulviforme au bacille de la lèpre.

Dans des expériences ultérieures, Marchoux va modifier progressivement sa conception et la deuxième note du 16 mai 1922 qui a pour titre : « Le lèpre du rat est peut-être transmissible à l'homme » le prouve.

Le 7 janvier 1921, de la pulpe splénique très riche en éléments bactériens, prélevée sur la rate du jeune Haïtien a été inoculée sous la peau de lapins, de cobayes et de rats. Aucune manifestation locale appa-

rente ne se produit chez ces divers animaux d'expérience.

Au point d'inoculation des bacilles acido-résistants, rares chez le lapin et le cobaye, sont très nombreux chez le rat.

En juin, un lapin et un cobaye meurent ; il est impossible, malgré une recherche soigneuse, de déceler le moindre bacille acido-résistant, ni au point d'inoculation, ni dans les ganglions correspondants, ni dans un organe quelconque.

En décembre, les cobayes et lapins survivant, tous bien portants, sont sacrifiés. Ils paraissent tous indemnes de toute lésion ; cette absence de lésion permet d'éliminer à coup sûr la tuberculose.

Entre temps, en mai 1921, deux rats meurent porteurs de bacilles acido-résistants au point d'inoculation, dans les ganglions avoisinants et même dans le tissu conjonctif qui les entoure.

En novembre 1921, un autre rat succombe. Cette fois, les bacilles acido-résistants se sont multipliés avec une telle exubérance, que le doute n'est plus permis. Au point d'inoculation, dans l'aine droite proémine une masse de tissu conjonctif induré enrobant le paquet ganglionnaire et contenant une énorme quantité de bacilles acido-résistants. Un rat fut sacrifié en février 1922.

L'autopsie montra une infection du tissu conjonctif et des ganglions inguinaux droits ; de plus les ganglions axillaires et le tissu conjonctif de la région thoracique étaient remplis de bacilles.

De nouveaux rats furent inoculés avec la pulpe ganglionnaire recueillie chez les animaux de la première expérience. L'incubation fut beaucoup plus courte dès le deuxième passage.

De ces rats, quelques-uns sont morts un mois et deux mois après l'inoculation ; les lésions trouvées étaient déjà très étendues : l'infection se fait donc beaucoup plus vite dès le deuxième passage.

S'agit-il d'une contamination accidentelle de l'homme par la lèpre du rat ? La transformation du bacille en granulations s'expliquerait dans ce cas par la plus grande résistance de l'organisme humain.

La maladie expérimentale revêt absolument l'allure de la lèpre murine à bacille de Stefansky. Le *Mycobacterium pulviforme* perd sa forme granuleuse de résistance pour prendre une forme végétative en bacille.

Par passages successifs de rat à rat, l'infection évolue plus rapidement. Tout porte à croire qu'il s'est agi d'un cas de lèpre des rats transmise accidentellement à l'homme.

Enfin dans une troisième série d'expériences, Marchoux emprunte le produit virulent à trois lépreux humains. Des cobayes et des rats furent inoculés. Les cobayes sont morts tuberculeux. Les rats, insensibles à la tuberculose, sont morts sans qu'il se soit produit de multiplication du bacille de Hansen. C'est à peine si sur quelques-uns d'entre eux, on a pu découvrir un très petit nombre de germes acido-résistants.

La question que pose le titre de cette troisième

note : « Unicité ou pluralité des bacilles lépreux » reste donc sans réponse. Cependant, Marchoux fait remarquer que le virus trouvé chez le jeune Haïtien était mélangé de streptocoques virulents. Ces germes surajoutés n'ont ils pas joué un rôle favorisant chez les rats inoculés ? Actuellement, Marchoux estime que le bacille de la lèpre humaine comprend plusieurs races dont l'une d'elles est inoculable au rat.

Récemment, en janvier 1933, P. Lépine et J. Markinos rapportèrent les faits suivants :

En administrant *per os* à des rats un matériel infectant très riche en bacilles de Hansen, ils se proposent de rechercher s'il y a par la suite pénétration dans les voies lymphatiques. Ils se servent de lépromes broyés. Dans deux séries d'expériences ils traitent 5 jeunes rats encore à la mamelle âgés de 15 jours à 3 semaines environ et chaque fois 5 rats adultes en même temps. Ils prennent la précaution de ne prendre que des rats albinos où n'a jamais été observée d'infection à bacilles de Stéfansky. Ils écartent d'autre part l'hypothèse d'une contamination accidentelle de lépromes par le bacille de Koch, en inoculant le même matériel à des cobayes témoins. Ils sacrifient un animal le troisième jour. L'examen des ganglions lymphatiques intestinaux ne montre aucun bacille acido-résistant. Deux rats, le cinquième jour, sont sacrifiés. Des bacilles acido-résistants sont trouvés en grand nombre dans les ganglions intestinaux.

Chez tous les rats adultes, la recherche la plus

méticuleuse ne permet pas de déceler de bacilles acido-résistants.

La barrière intestinale peut donc se montrer perméable au bacille lépreux humain chez le rat.

Cette perméabilité s'observe chez le jeune rat à la mamelle et paraît manquer totalement chez le rat adulte.

Des expériences récentes semblent avoir permis la reproduction de la maladie en injectant des cultures de bacilles chez le rat.

Markianos, de son côté, Oto et Sato réussirent à transmettre l'infection par injection de culture.

En définitive, seule l'expérience de Marchoux a une valeur absolue.

En opposition, de nombreux essais faits par différents auteurs pour transmettre la lèpre de l'homme au rat ont échoué.

Gougerot entre autres a fait 30 tentatives de transmission de la lèpre humaine au rat, en recourant aux moyens les plus variés et il a constamment échoué.

Conclusion.

S'il est prématuré d'assimiler la lèpre humaine à la lèpre du rat, si l'expérience de Marchoux reste jusqu'à ce jour, unique, si la répartition géographique des deux lèpres dans le monde n'est pas superposable, il n'est pas moins vrai que le bacille de Hansen et le bacille de la lèpre du rat possèdent de nombreux caractères communs : acido-résistance, tous deux parasites des macrophages, se localisent sur les mêmes tissus, se propagent de la même façon, provoquent des accidents semblables et se manifestent par des signes communs.

Il ne faut pas oublier, d'autre part, que l'étude de la lèpre murine permet d'élucider en grande partie le mode d'infection et de propagation de la lèpre humaine dans l'organisme. Elle permet et permettra aussi des essais de corps qui pourraient être dangereux, s'ils étaient faits sur l'homme.

Malgré toutes les recherches, la question n'est pourtant pas résolue actuellement.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu : le Président de la thèse,
TANON.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Arning. — Eine Lepra Empfang beim Menschen (Deut. Derm. Cong., 10-12 juin 1889, Vienne).

Burnet. — La lèpre.

Cantacuzène (J.) et Longhin (S.). — De l'existence d'un ultra-virus chez le bacille de la lèpre humaine (C. R. Soc. de Biol., t. 109, 1932).

Deuxième Conférence de Borgen, 1909.

Troisième Conférence internationale de la lèpre.

Iwanow (W.). — Sur le sort des bacilles de la lèpre dans l'organisme des animaux (Ann. de l'Institut Pasteur, t. XVI, 1902).

Jeanselme. — La lèpre.

Lebœuf. — Dans la lèpre chez l'homme comme chez le rat on peut trouver des bacilles spécifiques dans les ganglions superficiels (Bull. Soc. Path. exotique, 1912).

Lebœuf et Javelly. — Sur la présence de bacilles de Hansen dans les ganglions superficiels des sujets sains en apparence (Bull. Soc. Path. exotique, 1913).

Le Guyon (R.). — Sur l'étiologie de la lèpre des rats. Allaitement croisé par des mères saines de jeunes rats issus de mères lépreuses et inversement (C. R. Soc. Biol., 1931).

Leloir. — Essai d'inoculation de la lèpre aux animaux (Ann. de dermat. et de syph., 2^e série, 1887, p. 625).

Lépine (P.) et Markianos (J.). — Sur la perméabilité de l'intestin du jeune rat au bacille de la lèpre humaine (C. R. Soc. Biol., 1933).

Marchoux. — In *Traité de Pathologie exotique.*

Marchoux et Sorel. — La lèpre des rats (Ann. de l'Institut Pasteur, 1912).

— Recherches étiologiques et réflexions qu'elles suggèrent à propos de la lèpre humaine (Ann. Past. 1912).

— *Lepra murium.* Infection et maladie ne sont pas synonymes (C. R. et Mém. de la Soc. de Biol., 1912).

Marchoux. — La lèpre du rat et sa transmission probable à l'homme (III^e Conférence internationale de la lèpre).

— Une nouvelle maladie à bacilles acido-résistants qui n'est ni la tuberculose ni la lèpre (Bull. de l'Ac. de Médecine, 1921, t. 83).

— La lèpre du rat est peut-être transmissible à l'homme (Bull. de l'Ac. de Médecine, 1922, t. 87).

— Unité ou pluralité des bacilles lépreux (Bull. de l'Ac. de Médecine, 1925, t. 94).

— Revue coloniale de Médecine et de Chirurgie, n^o 45, 15 mars 1933.

Markianos. — Le développement du virus filtrant avant sa transformation en bacille de la lèpre des rats (Bull. Soc. Path. exotique, 1929).

— Développement rapide du virus filtrant de la lèpre des rats après inoculation aux jeunes rats (Bull. Soc. Path. exotique, 1929).

— Filtration du virus de la lèpre des rats (Bull. Soc. Path., exotique, 1929).

Ota et Sato. — Culture de 2 variétés d'un bacille acido-résistant à partir du sang et du léprome de lépreux. C. R. Biol., 1931).

— Reproduction de la lèpre des animaux par inoculation de cultures du *Mycobacterium leprae* (C. R. Biol., 1932).

Ota et Schuzô Asami. — Culture du *Mycobacterium leprae muris* (C. R. Biol., 1932).

Sorel. — Recherche du bacille de Hansen dans les ganglions des personnes saines vivant dans l'entourage des lépreux (Bull. Soc. Path. exotique, 1912).

Souza de Aranzo (H. C.). — Sur la transmission de la lèpre humaine à la souris blanche (C. R. Biol., 1928).

Swift. — Keanu (Occ. med. Times, 1890).

Tisseuil. — Première série d'essais de traitement de la lèpre chez le rat (Soc. de Path. exotique, nov. 1932).

— Nouvelle série de traitement de la lèpre du rat (Soc. de Path. exotique, avril 1933).

Vaudremer (A.), Sézary et Brun (Mlle C.). — Essais de culture du bacille de Hansen du sang et des lépromes (C. R. Biol., 1931).

— Cultures de germes provenant de léprome et de rate lépreuse filtrée (C. R. Biol., 1932).

